



Pronostic à long terme des patients après évaluation de la vasoréactivité coronaire

Ingrid Robard

► To cite this version:

Ingrid Robard. Pronostic à long terme des patients après évaluation de la vasoréactivité coronaire. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01273444

HAL Id: dumas-01273444

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01273444>

Submitted on 12 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives| 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N°215

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Pronostic à long terme des patients après évaluation
de la vasoréactivité coronaire

Présentée et soutenue publiquement
le 29 octobre 2015

Par

Ingrid ROBARD

Née le 29 janvier 1986 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Olivier Varenne, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Simon Weber, PU-PH Président
M. Le Professeur Gérard Helft, PU-PH Membre
Mme Le Docteur Valérie Siam Tsieu, CCA Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements :

Mes remerciements s'adressent en premier lieu aux membres de ce jury.

A Monsieur le Professeur Weber,

Monsieur, cela a été un honneur pour moi d'être l'une de vos internes. Les deux semestres passés à vos côtés sont venus clore de la plus belle façon qui soit mon internat.

Parce que rien ne compte plus pour vous que l'intérêt de vos patients, vous êtes de ceux qui préfèrent à l'application bornée des recommandations, la mise en place de traitements adaptés à chacun. Vous êtes de ceux qui exercent cette médecine pragmatique, la plus difficile mais la plus passionnante, celle qui demande de prendre en compte le patient, son histoire, son entourage, ses croyances, ses difficultés, son mode de vie et de mettre au point, pour chacun, un programme de prise en charge adapté. J'ai tant aimé toucher l'humain de si près à vos côtés.

Parce que je pense que le rôle premier du médecin est de soigner plus que de guérir ; et que « soigner » signifie pour moi « prendre soin » dans un sens très large, j'ai tant aimé écouter avec vous les patients, leurs envies, leur conception des choses, leurs difficultés, leurs priorités mais aussi circonscrire avec vous les limites de ce qui était utile, raisonnable, faisable, futile.

J'ai tant appris. Grandi aussi. Vous m'avez expliqué lors de notre premier entretien, que Cochin était « le grand bain », au sens où les internes, si longtemps chaperonnés au cours de leur internat, étaient autonomisés afin de pratiquer une transition avec le clinicat. Je ne cesserai de croire que c'est un des plus grands services que vous m'avez rendus. Vous m'avez prouvé, par l'expérience, que je savais nager dans le grand bain. Si j'avais la technique depuis plusieurs semestres déjà, il me manquait encore l'assurance, la confiance en moi-même. Comme sûrement tant d'internes, vous avez changé ma façon de vivre ma passion. Plus sereine grâce à votre confiance, j'ai pu concentrer toute mon énergie dans le seul but de faire ce que j'aime le plus : « prendre soin » de mes patients.

Monsieur le Professeur Weber, je ne saurai jamais vous dire assez combien je m'estime chanceuse d'avoir travaillé avec, pour et à côté de vous.

A Monsieur le Professeur Helft,

Monsieur, votre bienveillance m'a accompagnée tout au long de mon internat. Nous rencontrons tant de médecins au cours de notre parcours. Pourtant, certains vont marquer votre chemin. Votre bienveillance à l'égard de vos étudiants comme de vos patients est connue de tous ceux qui ont croisé votre route. Vous vous êtes toujours rendu disponible, pour les problèmes scientifiques comme pour les questionnements personnels. Durant tout mon internat, j'ai su que je pouvais compter sur vous. Alors même que j'avais quitté la Pitié

Salpêtrière vous êtes resté mon point de repère, solide et rassurant. J'ai été apaisée par votre présence. Je me réjouis à l'avance de pouvoir recommencer à travailler en collaboration avec vous, même si quelques kilomètres sépareront nos lieux d'exercice.

Au Professeur Varenne,

Olivier, je te remercie pour les heures passées à me relire, pour avoir répondu à mes mails envoyés à des heures incongrues, pour avoir supporté mes pannes d'ordinateur, pour avoir accepté de débattre afin que ce travail nous convienne à tous les deux. Surtout, pour avoir compris si vite, que « C'est très bien » ou « Je suis très enthousiaste » à la fin d'un mail me permettrait de prendre confiance en moi et de faire au mieux.

Je te remercie aussi pour ta manière de travailler avec tes confrères, y compris les plus jeunes. Pour le message laissé sur mon téléphone portable au petit matin, en lendemain de garde, au sujet d'une patiente dont je t'avais confié plus que l'artère radiale droite et les coronaires, mais aussi l'avenir fragile et que tu as coronarographiée et traitée sans encombre. Pour m'avoir fait appeler, avant même la fin d'une procédure pour me transmettre les résultats d'une coronarographie que j'avais (un peu) insisté pour avoir en urgence. Je te remercie donc de nous considérer, nous, les plus jeunes, comme tes confrères avant tout et de prendre soin de nous informer, d'échanger au sujet de nos patients communs, comme tu le fais si bien avec l'ensemble de tes interlocuteurs. Alors que Monsieur Weber nous laisse nager (sous surveillance) dans le grand bain, il est bon de sentir que tu t'adresses à nous comme à des nageurs confirmés.

Je te remercie bien entendu, avant tout, de m'avoir confié ce sujet, de m'avoir fait confiance pour faire avancer ce projet et de m'avoir donné les moyens de le faire.

A Madame le Docteur Siam Tsieu,

Valérie, tu as été et restes un exemple pour moi.

La douceur et la compréhension dont tu fais preuve au quotidien avec tes patients comme avec tes internes n'ont d'égal que la rigueur qui est la tienne lorsqu'il s'agit de la prise en charge des patients. Ta façon si structurée d'analyser les situations te permet de parer à toutes les éventualités. Le plus impressionnant est sûrement ton calme, ta sérénité, le recul dont tu fais preuve. Tu prends en charge les patients armée de toutes ces compétences logiques et humaines qui font de toi un si bon médecin et une si bonne compagne de route. Je ne sais pas comment le formuler autrement, tu exerce une « médecine gracieuse » Valérie ; tellement efficace et si subtile, sans jamais donner l'impression d'être face à des difficultés, alors même que tu es la première à appréhender ces dernières. J'ai bien souvent pensé à cette force tranquille qui est la tienne au cours de ma maturation en tant qu'interne et je continue d'essayer de m'en inspirer au quotidien.

Tes encouragements et tes mots m'ont touchée et je crois pouvoir te dire à mon tour sans me tromper que toi aussi, « tu es une personne rare ».

A mes proches, des « gens biens »,

Mes parents dans un premier temps, à qui je dois tant. Que ce soit en tentant de leur ressembler ou en voulant échapper à l'atavisme, j'ai appris tant d'eux. J'ai appris de leur courage, de leur dignité, de leur humilité, de leur bienveillance, de leur rigueur, de leur intelligence émotionnelle, de leur intérêt porté aux autres, de leurs échecs aussi.

A mon frère Alexandre, le calme, le réfléchi, le gentil, le bienveillant, l'anxieux silencieux, le doux, le sensible, le travailleur, le courageux, le loyal.

A mes oncles et tantes et à mon cousin Nicolas.

A Fanou, Sabine, Rémi et leur tribu, ma famille de cœur.

A mes amis,

A Raphaël et Romain, mes amis, pour leur soutien.

A mes « sous colleuses » bien sûr, Laura et Clara sans qui le chemin parcouru aurait été tellement plus pénible; la route aurait semblé plus longue sans tous ces rires et cette complicité; à Sophie qui me comprend et me complète si bien, à Julie qui est dans ma vie depuis la troisième année de maternelle et qui a été mon fil d'Ariane dans les moments de doute, à Aymeric, à Nicolas, à Fred et à tous les autres; pour les moments difficiles mais surtout pour tous les rires et les rêves partagés ensemble.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation, à toutes les équipes paramédicales avec lesquelles et grâce auxquelles j'ai pu prendre soin des patients. A ceux de mes cointernes qui ont participé à rendre mes stages si agréables, qui sont pour bonne partie d'entre eux devenus mes amis. A Tarek surtout.

A ma grand-mère, l'éternelle absente.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Table des matières

1-INTRODUCTION	8
2- EPIDEMIOLOGIE DU SPASME CORONAIRE	10
3- PHYSIOPATHOLOGIE DU SPASME CORONAIRE	13
3.1- <i>Système nerveux autonome</i>	13
3.2- <i>Fonction endothéliale</i>	15
3.3- <i>Stress oxydatif</i>	18
3.4- <i>Hyperréactivité des CMLV</i>	19
3.5- <i>Autres facteurs</i>	21
3.6- <i>Evènements précipitants</i>	22
4- DIAGNOSTIC CLINIQUE ET ECG DU SPASME CORONAIRE	23
4.1- <i>Symptomatologie</i>	23
4.2- <i>Examen clinique</i>	23
4.3- <i>Electrocardiogramme</i>	24
4.4- <i>Holter ECG</i>	25
4.5- <i>Complications du spasme coronaire</i>	25
4.6- <i>Pronostic</i>	25
5-TESTS DE PROVOCATION	27
5.1 <i>Tests d'hyperventilation</i>	27
5.2- <i>Tests pharmacologiques</i>	28
6-MATERIEL et METHODES	33
6.1 <i>Méthodologie</i>	33
6.2 <i>Tests de provocation</i>	34
6.3 <i>Recueil des données</i>	35
6.4 <i>Paramètres analysés</i>	35
7-ANALYSE STATISTIQUE	36
8-RESULTATS	37
9-DISCUSSION	40
10-CONCLUSION	45
11- ANNEXES	46
12-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	52

LISTE DES ABREVIATIONS

Ach	acétylcholine
ACR	arrêt cardio-respiratoire
AMPc	adénosine monophosphate cyclique
AVC	accident vasculaire cérébral
BAV	bloc auriculo-ventriculaire
CML	chaîne légère de myosine
CMLV	cellule musculaire lisse vasculaire
CV	cardio-vasculaire
DT	douleur thoracique
EDHF	endothelium derived hyperpolarizing factor
ECG	électrocardiogramme
FV	fibrillation ventriculaire
GMPc	guanosine monophosphate cyclique
HTA	hypertension artérielle
IDM	infarctus du myocarde
IV	intraveineuse
MACE	événements cardiovasculaires majeurs (décès, IDM et revascularisations)
MACCE	MACE et accidents vasculaires cérébraux ischémiques
NO	monoxyde d'azote
NOS III	monoxyde d'azote synthase endothéliale
NADH	nicotinamide adénine dinucléotide
NADPH	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
ONOO-	peroxynitrite
PGI ₂	prostacycline
SCA	syndrome coronarien aigu
TV	tachycardie ventriculaire
FV	fibrillation ventriculaire

1-INTRODUCTION

Le spasme coronaire est une pathologie potentiellement grave causée par une réduction réversible de la lumière coronaire liée à une hyperréactivité des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle. Cette pathologie est responsable d'un angor de repos et peut se compliquer d'infarctus du myocarde (IDM), de troubles du rythme ventriculaire (tachycardie ventriculaire (TV) ou fibrillation ventriculaire (FV)) ou de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, parfois eux-mêmes responsables d'arrêts cardiaques extrahospitaliers (ACR) (1,2). Le spasme coronaire a été décrit par Prinzmetal et al. en 1959 chez des patients présentant des symptômes angineux particulièrement bruyants et survenant préférentiellement au repos, au petit matin. Ils s'y associent, lorsque l'on a la possibilité d'enregistrer un ECG percritique, des modifications du segment ST mimant un IDM transmural mais se normalisant dès l'amendement de la douleur (3). La coronarographie a, depuis cette première description, permis de rattacher l'angor spastique à la survenue d'un spasme coronaire (4). En l'absence de diagnostic par un ECG percritique, le recours au holter des 24h peut mettre en évidence des modifications dynamiques du segment ST. La réalisation de tests de provocation du spasme coronaire permet un diagnostic simple, fiable, reproductible et sûr lorsque celui-ci est réalisé dans de bonnes conditions de sécurité, c'est à dire au cours d'une coronarographie, en salle de cathétérisme.

La prévalence exacte du spasme coronaire et de l'angor spastique reste mal connue en France, en particulier du fait de la réticence de certains médecins à avoir recours aux

tests de provocation, jugés dangereux ou futiles. Ainsi, la fréquence du spasme coronaire rapportée varie très nettement entre les centres, certains ne réalisant jamais ces tests alors que d'autres les réalisent de manière plus systématique. Cependant, le diagnostic précis de spasme coronaire permet la mise en place d'un traitement efficace reposant principalement sur les traitements vasodilatateurs, dont les inhibiteurs calciques, qui sont prescrits en première intention.

Nous avons effectué le suivi à long terme des patients ayant une vasoréactivité coronaire normale (VSR-), pour le comparer à celui des patients dont la vasoréactivité coronaire était anormale (test de provocation anormal ou spasme spontané : VSR+).

2- EPIDEMIOLOGIE DU SPASME CORONAIRE

Il existe une très importante disparité concernant la prévalence du spasme coronaire en fonction de l'origine géographique des patients. La répartition de cette prévalence suit un gradient est-ouest; maximale au Japon et moindre dans les pays occidentaux (5). L'angor spastique survient en règle générale entre 40 et 70 ans (6). Les hommes sont plus sujets au spasme que les femmes, dans les pays occidentaux comme au Japon (6). Le spasme est plus fréquent chez les patients tabagiques (7-10) ou souffrant de migraine ou de syndrome de Raynaud (11,12). Il ne concerne pas uniquement les patients ayant un angor de repos mais peut être mis en évidence dans le post IDM récent (20%) et parfois même devant des symptômes angineux survenant à l'effort (4,3%) (13).

Dans des études asiatiques, on retrouve un spasme dans 40 à 50% des cas de douleur angineuse sans coronaropathie obstructive. En cas d'élévation de la troponine plasmatique, sans coronaropathie obstructive, le spasme, quand il est recherché, est retrouvé dans 57% des cas. (6,14).

Beltrame et al. a comparé les patients spastiques Japonais et Caucasiens et a montré que ces derniers ont plus souvent des antécédents d'IDM, des sténoses coronaires et une atteinte athéromateuse pluritronculaire. La dysfonction ventriculaire gauche est également plus fréquente, de même que la mortalité, dont l'excès est probablement attribuable à l'excès d'IDM rencontré. En post infarctus, les Japonais présentent une très forte tendance au spasme en comparaison aux caucasiens (dans 55 à 69% des cas chez les Japonais contre 11 à 31% chez les caucasiens). Ce spasme ne concerne pas

uniquement les vaisseaux impliqués dans l'évènement ischémique, sous tendant un mécanisme qui ne serait pas uniquement local, en rapport avec l'atteinte segmentaire de l'artère coupable. Le spasme est, de manière générale, plus souvent diffus, s'intéressant à l'ensemble du réseau coronaire chez les patients asiatiques (5). Enfin le ratio hommes/femmes est moins important chez les caucasiens (5,6).

La prévalence du spasme coronaire est en baisse au Japon et cela probablement du fait de l'utilisation large des inhibiteurs calciques dans le cadre du traitement de l'hypertension artérielle (HTA) et de l'ischémie myocardique et de la diminution du taux de fumeurs (15-17). Certains considèrent que l'usage de statines, de sartans, d'aspirine et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont également conduit à cette diminution de la prévalence du spasme.

Dans une étude française réalisée en 1982, Bertrand et al. a rapporté un taux de spasme coronaire de 15% chez les patients sans IDM récent et de 20% dans les suites précoces d'un IDM chez 1.089 patients consécutifs après test de provocation à l'ergonovine (13). Dans une étude réalisée en Allemagne en 2006 sur 488 patients consécutifs présentant un syndrome coronaire aigu (SCA), Ong et al. a rapporté que 30% des patients sans lésion coronaire athéromateuse obstructive présentaient un spasme lors du test de provocation à l'acétylcholine (Ach) (18).

Dans notre série de 13.902 patients coronarographiés, parmi ceux ayant des symptômes compatibles avec une ischémie myocardique et en l'absence de sténose coronaire de plus de 50% ou d'autre cause (rétrécissement aortique, cardiomyopathie hypertrophique...), la fréquence d'une vasoréactivité coronaire anormale est de 12,3%.

Dans l'expérience de centres n'ayant pas l'habitude de réaliser des tests de provocation, elle est inférieure mais est de ce fait largement sous-évaluée.

3- PHYSIOPATHOLOGIE DU SPASME CORONAIRE

3.1- Système nerveux autonome

L'influence du système nerveux autonome sur les artères coronaires s'exerce par voie abluminale, via les terminaisons libres situées dans l'adventice et par voie luminale via les catécholamines circulantes. Le système nerveux autonome influe sur le tonus vasomoteur de l'artère via l'activation des systèmes sympathique et parasympathique. Ces deux systèmes sont différenciés par le neurotransmetteur post-ganglionnaire libéré lors d'une stimulation : noradrénaline dans le cas du système sympathique et Ach pour le système parasympathique.

Système nerveux sympathique

La noradrénaline, lorsqu'elle se fixe aux récepteurs α -adrénergiques des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV), exerce un effet vasoconstricteur.

L'administration d' α -bloquants augmente le flux sanguin coronaire.

A l'inverse, fixée sur les récepteurs de type β -adrénergiques, la noradrénaline est vasodilatatrice. C'est donc l'expression de l'un ou de l'autre type de récepteurs qui détermine la réponse des cellules musculaires lisses au système sympathique.

A pression artérielle normale, le tonus vasomoteur de base est contrôlé par le système sympathique qui est prédominant.

Système nerveux parasympathique

La stimulation parasympathique a un effet vasodilatateur au niveau des artères coronaires.

Fibres cholinergiques

Le système nerveux parasympathique cholinergique innerve les artères cérébrales et les artères coronaires. L'activation de ces fibres provoque la libération d'Ach qui agit sur les récepteurs muscariniques des CMLV et des cellules endothéliales. L'activation des récepteurs muscariniques de type M3 des CMLV induit une élévation du calcium cytoplasmique grâce à l'activation d'une phospholipase C, provoquant la contraction cellulaire.

Au niveau des cellules endothéliales, l'Ach provoque une libération de monoxyde d'azote (NO), conduisant à une vasodilatation par action sur les CMLV adjacentes via le GMP cyclique (GMPc) (Figure 1). L'Ach administrée par voie intraveineuse provoque d'ailleurs une baisse de la pression artérielle par vasodilatation. A l'inverse, sur les CML non vasculaires comme, par exemple, les CML gastro-intestinales ou bronchiques, l'Ach a des effets constricteurs.

C'est donc la présence des cellules endothéliales qui assure l'effet vasodilatateur de l'Ach.

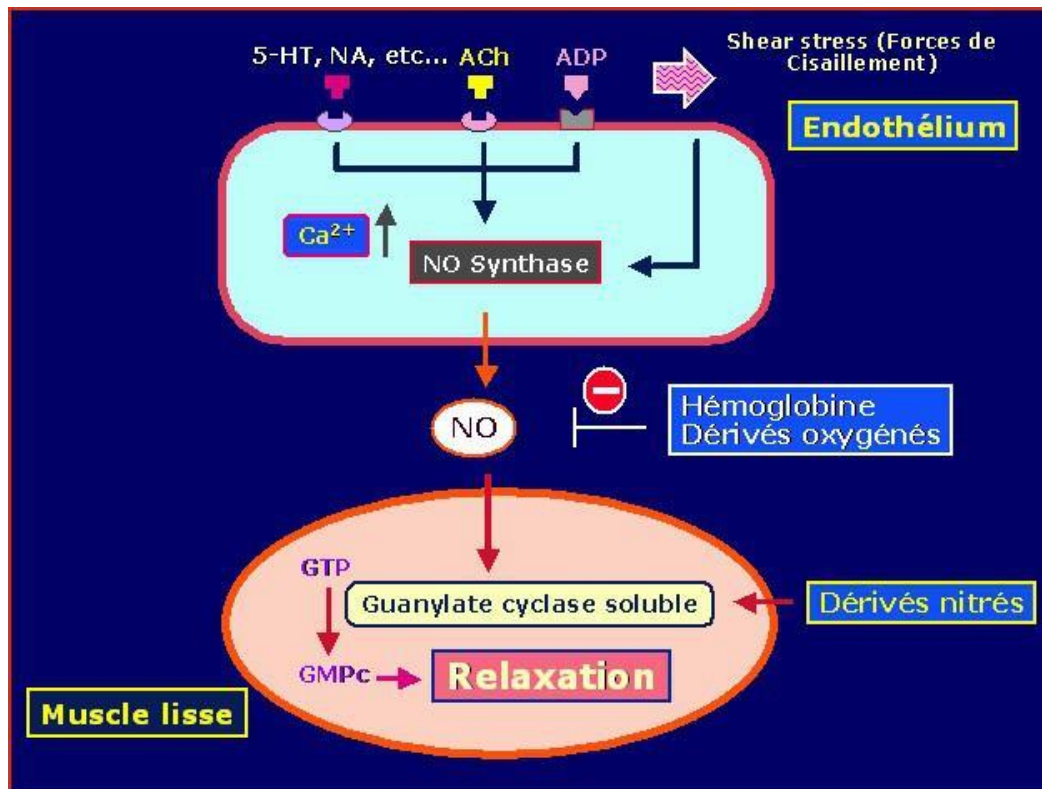


Figure 1 : Interactions CMLV/cellule endothéliale (19)

Autres neurotransmetteurs

Les autres neurotransmetteurs du système parasympathique sont le VIP, l'histamine, les purines, la sérotonine, la substance P, le calitonin gene-related peptide et les enképhalines.

3.2- Fonction endothéliale

Les cellules endothéliales sécrètent des molécules vasodilatatrices telles que le NO, mais aussi l'ACh, la bradykinine, les prostacyclines, la substance P, la sérotonine, l'EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor). Elles peuvent également

sécréter des molécules vasoconstrictrices (thromboxane A₂, acide arachidonique, angiotensine II, endothéline, prostaglandines H). Comme l'a démontré Furchgott et al. en 1980, les cellules endothéliales vasculaires ont donc un rôle majeur dans le contrôle du tonus vasomoteur artériel en stimulant ou inhibant la contraction des CMLV de la média (20).

De nombreuses hormones circulantes (bradykinine, adénosine di et triphosphate, substance P, histamine entre autres) (20) peuvent, comme l'Ach, provoquer une vasodilatation de manière indirecte via la libération par la cellule endothéliale de NO (21,22) qui, en diffusant vers les CMLV voisines, entraîne une vasodilatation par l'activation d'une guanylate cyclase, à l'origine d'une production de GMPc (23,24). L'élévation du taux de GMPc active des protéines kinases G, qui provoquent la phosphorylation du phospholamban, responsable du recaptage de l'ion calcium par les adénosine triphosphatases du réticulum sarcoendoplasmique transportant le calcium (SERCAs), et donc la relaxation. Par ailleurs, le NO limite l'entrée dépendante ou non de GMPc, de calcium dans la CMLV.

Production de NO

La production de NO est catalysée par une enzyme, la NO synthase (NOS) qui, à partir d'oxygène et d'arginine, produit du NO et de la citrulline. Le NO ainsi produit par action de la NOS III, ou eNOS, est à l'origine de la vasodilatation induite par les cellules endothéliales via leur action sur les CMLV (Figure 2, 25).

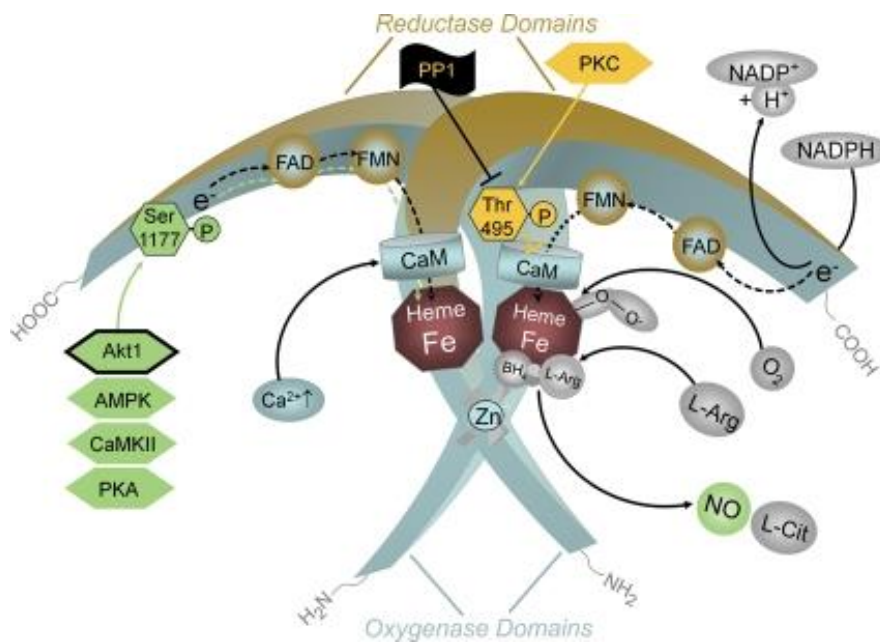


Figure 2 : NOS endothéliale (25)

Certains polymorphismes non fonctionnels de eNOS ont été décrits comme fortement associés avec une tendance au spasme coronaire (26,27).

Le NO supprime par ailleurs la production d'endothéline et d'angiotensine II qui sont vasoconstricteurs et qui stimulent la prolifération des CMLV. Un déficit en NO pourrait majorer la synthèse de ces molécules (28,29).

Contraintes de cisaillement

La production de NO par les cellules endothéliales est avant tout liée aux contraintes de cisaillement, qui correspondent à la force tangentielle liée au frottement du sang sur l'endothélium. Si le débit sanguin augmente, les contraintes de cisaillement exercées sur les cellules endothéliales sont majorées. Cela stimule alors la production de NO par les cellules endothéliales, vasodilatant l'artère afin de diminuer ces contraintes. Ces forces de friction du sang sur la monocouche de cellules endothéliales sont le

déterminant le plus important de la production de NO par eNOS au niveau des cellules endothéliales.

Dysfonction endothéliale :

L'Ach provoque donc une vasodilatation en déclenchant la sécrétion par la cellule endothéliale de NO ou de molécules très proches quand l'endothélium est sain. A l'inverse, elle provoque une vasoconstriction si l'endothélium est absent ou lésé (30). Il en est de même pour de nombreuses molécules. Chez l'adulte jeune ayant un endothélium sain, l'histamine, la métacholine, la sérotonine, l'ergonovine sont également des vasodilatateurs endothélium-dépendants agissant via la stimulation de la production de NO. A l'inverse, chez les patients athéromateux, les mêmes molécules sont vasoconstrictrices (31-33), via la stimulation des récepteurs muscariniques M1 de la CMLV (21,34).

La dysfonction endothéliale entraîne donc la perte de l'effet vasodilatateur médié par le NO en réponse à divers stimuli vasodilatateurs. Elle est également thrombogène et favorise une prolifération cellulaire anarchique au sein de la paroi artérielle (35).

3.3- Stress oxydatif

Le stress oxydatif produit en grande quantité des radicaux libres. Les radicaux libres en oxygène interagissent avec le NO qu'ils dégradent pour former du peroxynitrite (ONOO⁻). Les taux plasmatiques de thioredoxine, marqueur de dérivés réactifs de l'oxygène et donc de stress oxydatif, sont élevés chez les patients spastiques (36)

témoignant là encore d'une dysfonction profonde de l'homéostasie vasculaire. Certains polymorphismes du gène de la paraoxonase I, qui a des propriétés anti oxydantes, sont associés à la présence d'un spasme coronaire (37).

Le spasme coronaire concerne fréquemment des patients tabagiques (7-10). Les expériences menées sur les animaux mettent en évidence que la fumée de cigarette supprime la vasodilatation endothélium dépendante induite par l'Ach. Le NO relargué par la cellule endothéliale serait dégradé par les anions superoxydes libérés par les composants de la fumée de cigarette (38).

La vitamine C, antioxydant puissant, améliore la dysfonction endothéliale coronaire chez les patients spastiques (39). Le taux de vitamine E est en moyenne plus bas chez les sujets spastiques que chez les autres patients (40,41). L'injection de vitamine E diminue la vasospasticité chez les sujets spastiques (42).

Toutes ces observations suggèrent fortement que le stress oxydatif participe à la genèse du phénomène spastique.

3-4. Hyperréactivité des CMLV

Les CMLV des coronaires présentent une hyperréactivité à différents stimuli vasoconstricteurs (histamine, acétylcholine, sérotonine, noradrénaline, dopamine entre autres) (33,43-46). Deux phénomènes expliquent cela : une activation accrue des récepteurs et une masse de CMLV plus importante. Plusieurs auteurs ont décrit une hyperplasie des artères coronaires et une épaisseur intimale accrue chez les patients spastiques (30, 33, 47).

Les CMLV se contractent après augmentation de la concentration intracellulaire de calcium. La phosphorylation de la chaîne légère de myosine (CLM) est l'élément initial de la contraction de la CMLV. Celle-ci est permise par l'activation de la kinase de la CLM par le complexe calcium/calmoduline. La kinase ainsi activée va alors pouvoir phosphoryler la CLM et donc permettre la contraction de la CMLV (30, 48-50). En règle générale, un stimulus vasoconstricteur induit donc la phosphorylation de la CLM via une augmentation intracellulaire de calcium. La phosphorylation de la CLM est augmentée chez les modèles animaux de spasmes (51).

Il existe également des mécanismes de régulation de la contraction n'impliquant pas le taux de calcium intracellulaire mais l'inhibition de la phosphatase de la chaîne légère de myosine.

Deux protéines, RhoA et son effecteur Rho-kinase, régulent ainsi la contractilité de la CMLV. En effet Rho-kinase inhibe la phosphatase de la CLM, favorisant la forme phosphorylée de la chaîne de légère et la sensibilisation au calcium en réponse à un stimulus vasoconstricteur (52).

Il a été montré dans des modèles porcins de spasme coronaire que l'activité Rho-kinase était plus élevée dans les CMLV des artères spastiques (45,53). L'injection intrac coronaire de fasudil et d'hydroxyfasudil, inhibiteurs spécifiques de la Rho-kinase, inhibe le spasme coronaire dans ces modèles. Le fasudil inhibe également le spasme coronaire induit par l'ACh et l'ischémie myocardique qui peut en découler chez les patients spastiques (54).

Une diminution de l'activité endothéliale de NOS provoque une activation de Rho/Rho-kinase dans les artères coronaires.

3-5. Autres facteurs

Déficit en magnésium

On retrouve au Japon une carence en magnésium chez 45% des patients spastiques. Le magnésium a un effet anti-calcique (55). Des perfusions de magnésium suppriment d'ailleurs les épisodes spastiques liés à l'hyperventilation ou à l'injection intracoronaire d'Ach (55-57).

Etats inflammatoires chroniques

Les états inflammatoires chroniques seraient également impliqués dans le spasme coronaire. Il existe une élévation de la CRP hypersensible chez les patients spastiques (58-60). L'inflammation chronique de bas grade favoriserait le spasme via la génèse d'une dysfonction endothéliale mais aussi via l'activation de la voie Rho/Rho-kinase. Kandabashi et Shimokawa ont d'ailleurs développé un modèle porcin de spasme coronaire via l'application de la cytokine pro inflammatoire interleukine-1 beta directement sur l'adventice des coronaires (61).

Facteurs génétiques :

Comme nous l'avons décrit des mutations non fonctionnelles d'eNOS mais aussi de la paraoxonase (inhibiteur du stress oxydatif) sont des facteurs favorisant le spasme coronaire. D'autres variations génétiques ont été décrites comme associées au spasme, telles que celles intéressant la NADH (nicotinamide adénine dinucléotide)/NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) oxydase (50).

3-6. Evènements précipitants

Certains facteurs peuvent favoriser la survenue d'un spasme coronaire. Il peut s'agir de l'usage de traitements (agents parasymphomimétiques, histamine, sérotonine, dérivés de l'ergonovine, catécholamines, anticholinesthérasiques, ...) ou de toxiques (tabac, cocaïne) (62-67).

Il peut également s'agir d'évènements physiologiques (exposition au froid, hyperventilation, manœuvre de Valsalva, repos, stress physique ou psychologique (68), de l'arrêt d'un traitement au long cours par dérivés nitrés, ou de la survenue même d'un spasme qui entretiendrait la vasospasticité (69).

4- DIAGNOSTIC CLINIQUE ET ECG DU SPASME CORONAIRE

4.1- Symptomatologie

Le spasme coronaire se révèle par des crises angineuses de repos avec la survenue de douleurs rétrosternales classiques irradiant dans le bras gauche, le cou ou la mâchoire (69), chacun de ces épisodes durant quelques minutes. La présence d'autres pathologies d'origine spastique (phénomène de Raynaud, migraine et ses traitements (11,12) et le caractère nocturne de la survenue des crises sont évocateurs du diagnostic. Contrairement aux crises angineuses liées à l'athérosclérose, les symptômes surviennent classiquement au repos (70). Il existe une variabilité annuelle avec, chez un même individu, la présence de périodes où la maladie est cliniquement parlante avec la survenue fréquente de symptômes, et des périodes latentes où le malade est asymptomatique (50).

Les patients peuvent rapporter de véritables syncopes en cas de troubles du rythme sévères (TV, FV) OU de troubles de conduction auriculo ventriculaire de haut degré. Il faut noter que 67% des accès de spasmes demeurent asymptomatiques et peuvent être révélés sur un holter 24h (69,71).

4.2- Examen clinique

En dehors des crises, l'examen clinique est normal. Au cours d'une crise d'angor spastique, l'auscultation peut parfois mettre en évidence un souffle systolique d'insuffisance mitrale ischémique (72).

4.3- Electrocardiogramme

Durant un épisode de spasme, on retrouve une élévation transitoire majeure du segment ST à l'ECG (Figure 3) (3,50). Le sus décalage, à la différence de ce qui est observé dans les syndromes coronaires par occlusion thrombotique, se normalise dans la plupart des cas totalement en quelques minutes, spontanément ou après prise de trinitrine sublinguale. Chez les patients spastiques, le tracé de repos intercritique est normal.



Figure 3 : Modifications électriques lors d'un spasme spontané se corrigeant après disparition de la douleur (73).

4.4- Holter ECG

La plupart des épisodes de spasme coronaire étant asymptomatiques (spasme partiel non occlusif), on peut réaliser un Holter ECG des 24 heures chez les patients suspects de spasme coronaire à la recherche d'un sus-décalage transitoire du segment ST (74). Cela permet en outre de rechercher la survenue de complications telles que des troubles de conduction ou du rythme (recommandation de classe IIa au Japon) (6). Puisque le diagnostic est difficile à réaliser en l'absence de tracé percritique, on peut également avoir recours à la réalisation d'un test de provocation du spasme coronaire.

4.5- Complications du spasme coronaire

En cas de spasme prolongé occlusif, l'obstruction coronaire peut être responsable d'un IDM (75) et de troubles du rythme ventriculaires (TV et FV) pouvant provoquer des morts subites. Des troubles conductifs à type de blocs auriculo-ventriculaires (BAV) de haut degré peuvent être observés, plus volontiers en cas de spasme de la coronaire droite.

4.6- Pronostic

Ces complications graves ne doivent pas faire oublier que le spasme coronaire est en général efficacement contrôlé par un traitement anticalcique dès que le diagnostic est établi. Le pronostic des patients spastiques est imparfaitement connu. Dans une étude de Ito et al. , le taux de survie sans évènement cardio-vasculaire à 5 et 10 ans est de 98% et 94% (76). Kishida et al. a quant à lui rapporté des taux d'évènements cardio-

vasculaires plus importants à 1, 3, 5 et 10 ans de 16%, 16%, 17% et 19% respectivement (77).

Le pronostic des patients caucasiens spastiques semble cependant plus péjoratif. Figueras et al. rapporte chez 273 patients, une mortalité globale, une mortalité cardio-vasculaire et des IDM dans 24%, 7% et 6% respectivement à 12 ans (78). De même, dans une cohorte européenne de 277 spastiques avec un suivi médian de 89 mois, la mortalité atteignait 7% ; mais 3,6% de décès d'origine cardio-vasculaire et 6,5% d'IDM étaient rapportés (70).

Par ailleurs, une maladie athéromateuse associée à un angor spastique péjore nettement le pronostic (79). Chez 346 patients ayant un spasme associé ou non à une lésion coronaire, le pronostic à 3 ans des patients sans lésion coronaire était excellent sans aucun épisode d'infarctus ou de décès alors que 4% d'infarctus et 11% de décès cardio-vasculaires étaient observés chez les patients athéromateux (80). L'étendue de l'atteinte athéromateuse coronaire et la présence d'un spasme multi focal sont des facteurs indépendants inversement corrélés à la survie sans infarctus (80).

Le pronostic des patients spastiques ayant présenté une complication à type de trouble du rythme sévère ou de mort subite reste mal connu.

5-TESTS DE PROVOCATION

Lorsqu'un spasme coronaire est cliniquement suspecté et n'a pas été authentifié par un enregistrement ECG percritique, un test de provocation est essentiel. Il permet de déclencher un spasme coronaire dans un environnement médicalisé et d'obtenir un diagnostic précis afin de traiter les patients de façon spécifique et d'éviter toute errance diagnostique.

Il existe actuellement 2 types de tests de provocation: les tests d'hyperventilation, non invasifs et les tests pharmacologiques à l'Ach ou à l'ergonovine et ses dérivés. Il est recommandé de réaliser ces tests de provocation au cours d'une coronarographie classique, afin d'éliminer une coronaropathie significative mais également de pouvoir lever un éventuel spasme coronaire par injection intra coronaire de vasodilatateurs.

5-1 Tests d'hyperventilation

Les tests d'hyperventilation sont réalisés au cours d'un monitoring ECG destiné à enregistrer un sus-décalage du segment ST (81). Ces tests ont une spécificité de 100% et ont une sensibilité évaluée entre 55 et 95% (82,83). Cependant, leur utilisation est limitée dans la pratique quotidienne. Les tests d'hyperventilation sont actuellement faiblement recommandés chez les patients suspects d'angor spastique ayant des attaques peu fréquentes (recommandations de classe IIa au Japon) (6). Idéalement, ces tests sont réalisés au petit matin, au repos. Les traitements vasoactifs devront être suspendus 48h avant la réalisation du test. L'ECG est monitoré pendant toute la durée du test et jusqu'à 10 minutes après réalisation de celui-ci, dans l'hypothèse de la

survenue d'un spasme retardé. Le patient devra réaliser une hyperventilation importante avec une fréquence respiratoire cible à 25 cycles par minute pendant une durée de six minutes. Le test devra immédiatement être interrompu en cas de survenue d'une douleur thoracique ou d'un sus-décalage du segment ST et des dérivés nitrés de courte durée d'action devront alors être administrés.

5.2- Tests pharmacologiques

Ces tests ont été proposés pour la première fois pour diagnostiquer le spasme coronaire dans les années 1970. Ils ne peuvent être réalisés qu'après avoir éliminé la présence sur le réseau coronaire de sténoses significatives ($> 50\%$) (6,84).

Ils sont contre indiqués en cas d'importante hypertension artérielle, de spasme coronaire spontané, ou d'infarctus en voie de constitution. On peut décider d'attendre 48h après l'arrêt d'un éventuel traitement par nitrés ou inhibiteurs calciques pour sensibiliser ces tests (6).

Les recommandations en faveur de la réalisation de ces tests sont plus fortes dans les pays asiatiques (classe I) (6), qu'en Europe (classe II) (84) où la pathologie spastique coronaire est moins fréquente. L'injection des drogues se fait donc par voie intra coronaire (Ach ou ergonovine) ou intraveineuse (IV) (ergonovine).

Les critères de positivité du test sont variables selon les auteurs et les recommandations. Les recommandations japonaises requièrent en plus de la survenue angiographique d'un spasme $>90\%$, la survenue d'une douleur angineuse ou d'une modification du segment ST systématisée sur l'ECG, pour établir le diagnostic de

spasme (6). Dans d'autres pays et selon les centres, un seuil de 70% de sténose coronaire est retenu pour retenir ce diagnostic.

Lorsque ces tests sont réalisées dans des conditions optimales de sécurité (après une coronarographie normale ou ne montrant pas de sténose coronaire >50%, sous contrôle des paramètres vitaux et de l'ECG, avec un accès immédiat au matériel de réanimation et la possibilité d'injecter, y compris par voie endocoronaire de fortes quantités de vasodilatateurs), les complications sont exceptionnelles, leur prévalence étant comprise entre 0,03 à 1 % selon les études (13, 85-88).

Les rares complications rapportées (TV, FV, BAV du troisième degré, spasme sévère réfractaire, IDM, spasme retardé, embolies systémiques, bronchospasme), peuvent cependant être graves et justifient les mesures de sécurité précédemment décrites. D'autres complications sont plus bénignes comme les migraines.

Dans une étude réalisée par Sueda et al. consistant en la réalisation de 1.508 tests de provocation (873 avec de l'Ach et 635 avec de la methylergonovine) sont décrites plus de complications avec l'Ach (1,4% versus 0,2%) sans différence de sensibilité pour le diagnostic de spasme coronaire (87). Par ailleurs, le recours au dinitrate d'isosorbide intrac coronaire afin de lever un spasme a été plus fréquent en cas d'utilisation d'Ach (87).

Dans l'étude de Ong et al, sur 921 tests à l'Ach, aucune complication fatale n'est survenue. Des complications mineures ont eu lieu dans 1% des cas. Il s'agissait de TV non soutenue (n=1), de fibrillation atriale rapide paroxystique (n=1), de bradycardie symptomatique (n=6) et d'un spasme induit par le cathéter (n=1) (85).

Dans une étude réalisée à l'hôpital Cochin, sur 2.430 patients ayant bénéficié d'un test à la méthylergométrine, le taux de complications s'élevait à 0,9% (données non publiées). Aucun décès n'est survenu et les complications comprenaient des spasmes retardés (n=4), des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques (n=4), des asystolies (n=3), des BAV (n=2), des épisodes de migraine (n=2), un épisode de FV, une embolie systémique, un bronchospasme, un IDM, un spasme artériel périphérique et un spasme prolongé. Il est utile de préciser que la majorité de ces complications peuvent être liées à la coronarographie et pas au test en lui même. Le taux de complications après tests réalisés uniquement chez des patients spastiques est plus élevé. En effet, Takagi et al, qui a réalisé 1244 tests de provocation chez des patients spastiques à l'aide d'Ach (dans 57% des cas) ou d'ergonovine (dans 40% des cas), a dénombré dans le groupe Ach 3,2% d'évènements rythmiques (bradyarythmies, FV, TV) contre 2,7% dans le groupe ergonovine. Il y a eu au total 6,8% de complications rythmiques ce qui équivaut au taux d'arythmies en cas de spasme spontané (7%) (88). La différence entre les taux de complications rythmiques en cas d'utilisation d'Ach vs ergonovine était significative.

Test à l'Acétylcholine

Peu utilisé en France, il nécessite des injections répétées par voie intracoronaire d'Ach dans chacune des artères coronaires droite et gauche pouvant être suivies d'une injection intra coronaire de dinitrate d'isosorbide. L'Ach a été décrite comme plus physiologique puisqu'explorant la fonction endothéliale. En effet, comme nous l'avons décrit, en l'absence de dysfonction endothéliale, l'Ach stimule la vasodilatation par la

voie métabolique d'eNOS. A l'inverse, en cas de dysfonction endothéliale, l'Ach a un effet vasoconstricteur. Les complications, bien que rares, des tests de provocation sont cependant, comme nous l'avons décrit, plus fréquentes avec l'Ach.

Test au Méthergin®

Deux formes d'ergonovine sont utilisées en salle de cathétérisme : l'ergonovine maleate et la méthylergométrine (Méthergin®). En France, le test de provocation, à la méthylergométrine est le plus utilisé. Le protocole implique une injection unique, intraveineuse d'une dose de 0,4 mg. Celle-ci est suivie d'un contrôle angiographique à 3 et 5 mn. Les critères de positivité du spasme coronaire provoqué sont les mêmes que ceux décrits pour les tests à l'Ach (Figures 4 et 5). Dans notre expérience, une partie non négligeable des tests au Méthergin®, sont réalisés chez des patients spastiques connus pour tester l'efficacité de leur traitement antispastique. Après le test, une injection de 2 ou 3 mg de dinitrate d'isosorbide en intraveineux ou intrac coronaire est réalisé, quel que soit le résultat du test.

Le test à la méthylergométrine a l'avantage de ne nécessiter qu'une injection IV à l'inverse du test à l'Ach qui requiert plusieurs injections intracoronaires.

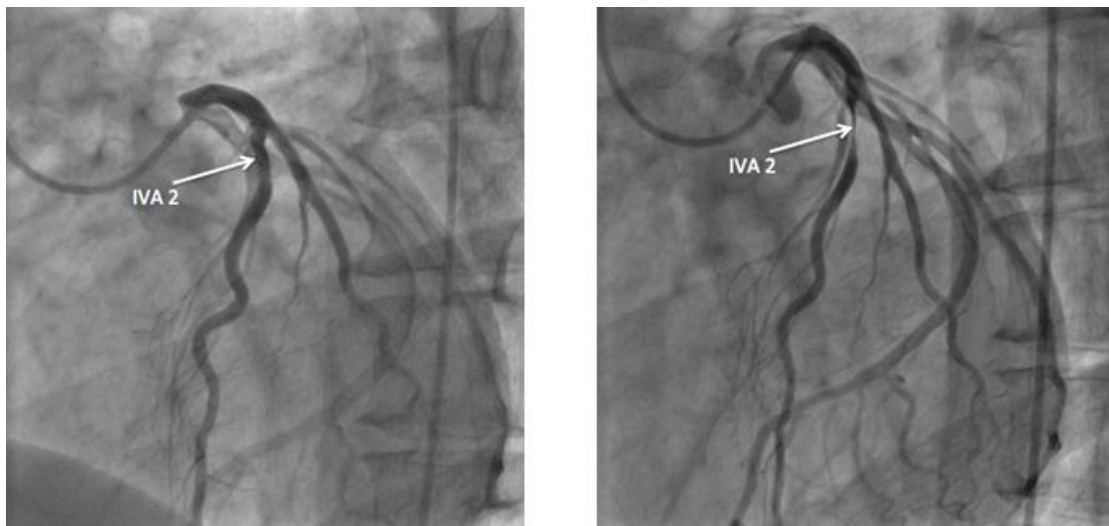


Figure 4. *Spasme provoqué après injection de Méthylergométrine (89)*

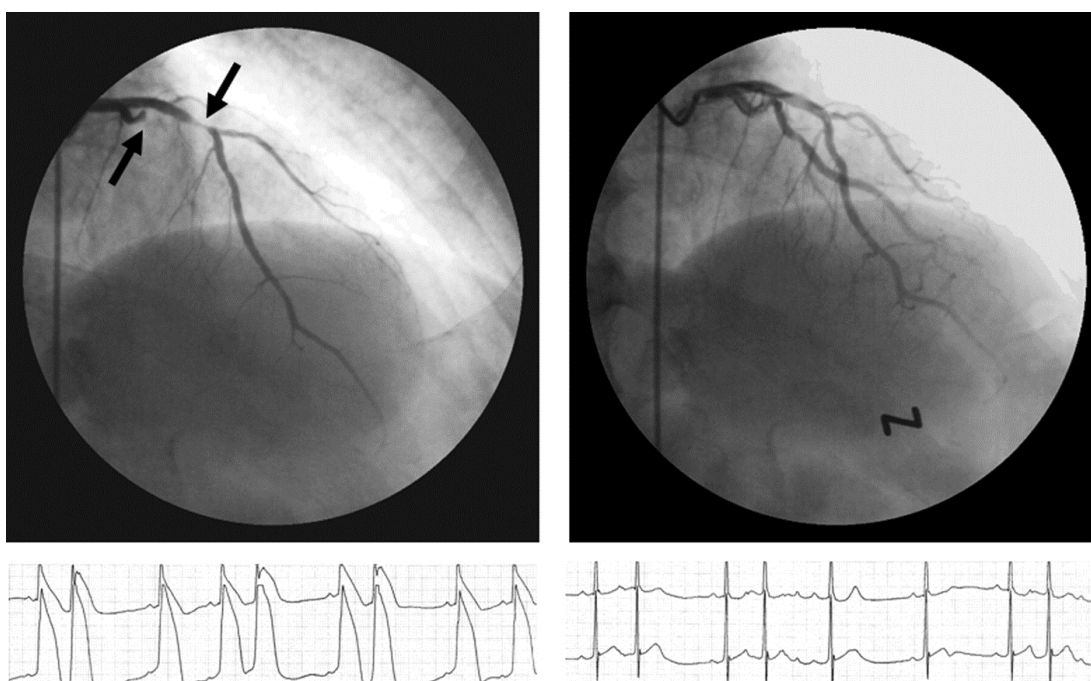


Figure 5 : *Spasme spontané se levant après injection intraveineuse de nitrés (39).*

6-MATERIEL et METHODES

6.1 Méthodologie :

Critères d'inclusion

Cette étude observationnelle, monocentrique, réalisée à l'hôpital Cochin, a rétrospectivement inclus tous les patients ayant présenté des symptômes compatibles avec le diagnostic d'ischémie myocardique et ayant bénéficié d'un test de provocation à la methylergométrine durant la réalisation d'une coronarographie dans notre centre entre décembre 2002 et juillet 2012.

Nous avons comparé les caractéristiques cliniques et le devenir à long terme des patients dont le test de provocation était normal (absence de vasoréactivité, VSR-) avec ceux des patients qui avaient une vasoréactivité coronaire anormale, spontanément ou lors d'un test de provocation (présence d'une vasoréactivité = VSR+). Nous avons effectué le suivi des patients dont le test de provocation était normal jusqu'en août 2015.

Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion comprenaient essentiellement l'existence d'une coronaropathie athéromateuse significative (sténose >50% d'un gros tronc coronaire épigardique) ou la persistance de la douleur ayant conduit à l'examen, ainsi que la visualisation d'un spasme spontané.

En cas d'ACR, d'IDM à la phase aiguë, d'élévation de la troponine supérieure à trois fois la normale, le test de provocation n'était pas réalisé d'emblée. Si le spasme coronaire était le mécanisme supposé à l'origine de ces événements, le test de

provocation était réalisé à distance, lors d'une nouvelle coronarographie. Les patients étaient alors inclus dans cette analyse.

Les patients refusant le test de provocation ont été également exclus.

6.2 Tests de provocation

Les tests de provocation ont toujours été réalisés en salle de cathétérisme cardiaque par une équipe formée et habituée à cette pratique.

Après avoir éliminé lors de la coronarographie un athérome sténosant, un spasme spontané (sténose >50% levée par injection intracoronaire de trinitrine) et après s'être assuré de l'absence de contre-indication, une injection intraveineuse de 0,4mg de méthylergométrine était effectuée. Trois minutes après cette injection, une nouvelle opacification coronaire était réalisée successivement dans l'artère coronaire droite puis l'artère coronaire gauche. Le diamètre de la lumière de chacune des artères était évalué et comparé à ceux observés avant injection de méthylergométrine.

La positivité du test reposait sur l'observation d'une réduction du calibre >70% de la lumière d'au moins une artère dont le diamètre initial était supérieur à 1,5mm. Cette observation angiographique pouvait être associée ou non à la reproduction des symptômes du patient ou à une modification électrique du segment ST. Après ce contrôle angiographique, une administration systématique de trinitrine par voie sublinguale était effectuée afin de prévenir un spasme retardé et de lever le spasme éventuellement observé. Si le spasme provoqué ne se levait pas après administration sublinguale de trinitrine, une injection intra coronaire de dinitrate d'isosorbide était réalisée et répétée jusqu'à la levée complète du spasme.

6.3 Recueil des données

Les données cliniques initiales ont été recueillies lors de l'hospitalisation au cours de laquelle la coronarographie a été réalisée et répertoriées dans la base Middlecare.

Le suivi des patients a été effectué grâce à l'envoi de questionnaires par voie postale.

Des appels téléphoniques aux patients ont permis de recueillir les données manquantes. Lorsque cela était impossible, les médecins traitants et cardiologues des patients ont été contactés.

6.4 Paramètres analysés

Les données démographiques (âge et sexe), le statut tabagique, les autres facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, hérédité cardiovasculaire (CV), dyslipidémie, diabète) présents au moment de la réalisation de l'examen ainsi que l'indication du test de provocation ont été recueillis pour chaque patient.

Les paramètres recueillis et analysés lors du suivi étaient : la survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur (décès d'origine CV, AVC ischémique, IDM, revascularisation myocardique), la réalisation d'une nouvelle coronarographie, la réhospitalisation pour douleur thoracique et la récurrence de douleurs thoraciques.

Ces différents paramètres ont ensuite été comparés entre le groupe de patients dont le test de provocation était normal (VSR-) et le groupe de patients ayant une vasoréactivité coronaire anormale (VSR+).

7-ANALYSE STATISTIQUE

La population a été décrite sous forme de proportions pour les variables catégorielles; en mesurant la médiane et l'écart inter-quantile pour les données quantitatives et en utilisant la moyenne et l'écart type de la moyenne pour les variables à distribution normale. La comparaison des variables catégorielles a été réalisée par le test du Chi2 ou par le test de Fisher. La comparaison des données quantitatives a été faite par le test de Student.

8-RESULTATS

Entre décembre 2002 et juillet 2012, 13.902 coronarographies ont été réalisées dans notre centre. Parmi les 5.962 patients dont la coronarographie ne montrait ni sténose significative, ni spasme coronaire spontané, 2.347 ont bénéficié d'un test de provocation.

300 patients avaient une réactivité coronaire anormale (groupe VSR+) consistant en un spasme inductible chez 256 patients (test anormal) et un spasme spontané chez 44 autres patients. Par ailleurs, 2.091 patients (89%) avaient un test au Méthergin® normal témoignant d'une vasoréactivité normale (groupe VSR-). Nous avons pu obtenir le suivi clinique de 1.604 patients VSR- (76,7%) (Figure 6).

La durée de suivi moyenne était de 80,3 (+/-35,44) mois. Les patients du groupe VSR- étaient en moyenne âgés de 55,4 ans (IC 95% [53,4; 57,4]) ; 49,7% d'entre eux (1.040 patients) étaient de sexe masculin. Les facteurs de risque retrouvés comprenaient une hypertension (n=750; 35,9%), une dyslipidémie (n=711, 34%), un diabète (n=271, 13%) une hérédité coronaire (n=466, 22,3%), et un tabagisme actif ou sévère (n=793, 38%) (Tableau 1).

Chez les patients VSR-, les indications du test au Méthergin® comprenaient les SCA (16,5%), les troubles du rythme (0,2%), les suspicions d'angor stable (10,7%) les ACR (1,9%) et dans 70,7% des cas, la survenue de douleurs thoraciques compatibles avec une ischémie myocardique (Tableau 2).

Parmi les 1.604 patients du groupe VSR-, un décès de toute cause a été retrouvé chez 82 patients (5,1%). 334 patients (20,8%) ont présenté de nouvelles douleurs

thoraciques, 98 patients (6,1%) ont été réhospitalisés pour ce motif, et 105 patients (6,5%) ont eu une nouvelle coronarographie.

Au final, dans le groupe des patients VSR-, le taux de MACCE (décès cardiovasculaire, IDM, revascularisations myocardiques et AVC ischémiques) atteignait 3,42% (n=55). Parmi ces évènements, 2 patients (0,12%) sont décédés de cause cardiovasculaire (AVC ischémiques), 6 patients (0,37%) ont présenté un IDM, 21 patients (1,31%) ont fait un AVC ischémique et 26 patients (1,62%) ont été revascularisés par angioplastie ou pontage (Tableau 3; Figure 9).

Comparaison des patients des groupes VSR+ et VSR- :

La comparaison entre les groupes VSR + et VSR- a montré que les patients dont le test de provocation était normal présentaient significativement moins souvent une hérédité coronaire (22,3% vs 28% ; $p=0,034$), une HTA (35,9% vs 42% ; $p=0,046$) et un tabagisme (37,9% vs 63,7% ; $p<0,0001$). Il n'y avait pas de différence significative en terme de sexe ratio (49,7% d'hommes vs 55,3%; $p=0,08$), ni en terme de dyslipidémie (34% contre 39,7% ; $p=0,063$) ou de diabète (13% vs 11,7% ; $p=0,6$) (Tableau 1 ; Figure 7).

Les douleurs thoraciques atypiques étaient un motif de recours aux tests de provocation plus important chez les patients VSR- (70,7% vs. 41,8%, $p<0,0001$) alors que les SCA et les ACR étaient des motifs de recours moins fréquents aux tests (16,5% vs. 37,4% ; $p<0,0001$ et 1,9% vs. 4,7% ; respectivement; $p = 0,005$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les taux de

recours aux tests pour tableau d'angor stable (10,7% vs. 10,7% ; $p=1$) (Tableau 2; Figure 8).

Les patients du groupe VSR- ont présenté significativement moins d'évènements de type MACCE au cours du suivi (3,42% vs 8,16% ; $p=0,0004$) que les patients VSR+. Ceci est lié principalement à des taux moindres d'IDM (0,37% vs 3,55%; $p<0,0001$) et de revascularisations myocardiques (1,62% vs 4,61%; $p=0,0025$) (Tableau 4; Figure 11). A l'inverse, les patients VSR- ont présenté plus d'AVC ischémiques durant le suivi (1,31% vs 0% $p=0,0062$).

Par ailleurs les patients du groupe VSR+ ont subi significativement plus de nouvelles coronarographies (26,2% vs 6,5% ; $p<0,0001$). Ils ont également été plus souvent réhospitalisés pour des douleurs thoraciques (22,3% contre 6,1% $p<0,0001$) (Tableau 4, Figure 10).

9-DISCUSSION

Cette étude a permis de mettre en évidence que la normalité d'un test de provocation du spasme coronaire identifie une population à très faible risque cardiovasculaire, et par comparaison, donne une information essentielle sur le risque cardiovasculaire des patients ayant une vasoréactivité anormale.

Seuls 3,42% des 1.604 patients ayant un test de provocation du spasme coronaire normal suivis ont présenté un évènement cardiovasculaire grave (MACCE) lors du suivi, dont la durée moyenne était de 80,3 mois. Le test était, dans cette population, le plus souvent réalisé pour douleur thoracique compatible avec une ischémie myocardique (70,7% des cas). Les patients dont le test était normal ont par ailleurs présenté un faible taux de récurrence de douleur thoracique (20,8%), ils n'ont que très rarement été réhospitalisés pour douleur thoracique (6,1%) ou bénéficié d'une nouvelle coronarographie (6,5%) durant la période de suivi.

En comparaison, les patients avec une vasoréactivité coronaire anormale, détectée le plus souvent grâce aux tests de provocation, présentaient un risque cardiovasculaire supérieur. Les patients du groupe VSR+ présentaient plus d'antécédents d'hérédité coronaire, d'HTA et de tabagisme. On peut interpréter cette différence comme le témoin d'un stade plus avancé de la maladie athéroscléreuse coronaire silencieuse chez les patients avec vasoréactivité coronaire anormale et probablement une plus grande fréquence de dysfonction endothéliale dans cette population bien qu'elle n'ait pas été systématiquement recherchée.

Le devenir des patients VSC- et VSC+ différait largement durant le suivi. Les taux de MACCE étaient significativement supérieurs dans le groupe VSR+, ce qui était principalement lié à un taux plus important d'IDM et de revascularisations coronaires.

Il s'agit d'un résultat original, démontrant que les patients avec anomalie de la vasomotricité coronaire sont plus exposés que les autres aux événements coronaires non mortels. Ceci nous semble justifier la mise en œuvre de stratégies diagnostique et thérapeutique adaptées comprenant la réalisation de tests de provocation chez les patients présentant des symptômes compatibles avec une ischémie myocardique de repos. Le sevrage tabagique, l'administration de vasodilatateurs (inhibiteurs calciques, dérivés nitrés de longue durée d'action) ont une efficacité bien établie pour prévenir les récives de spasme coronaire et les complications subséquentes à ces récives, sans cependant permettre aux patients spastiques d'avoir le même pronostic que les patients avec une vasoréactivité normale.

En effet, notre étude souligne le pronostic moins favorable des patients spastiques ; et cela, malgré le fait qu'ils aient bénéficié d'un traitement spécifique. En l'absence de diagnostic, le pronostic de ces patients non traités aurait été probablement plus défavorable encore. Nous rapportons que, parmi les 3 patients spastiques pour lesquels nous avons recommandé l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable, deux ont bénéficié de chocs appropriés sur des épisodes de TV.

Afin de pouvoir traiter les patients et éviter les récives et les complications liées aux épisodes spastiques, il est avant tout nécessaire d'établir le diagnostic de spasme coronaire dont la prévalence est de 10% à 20% en cas de douleur thoracique d'allure angineuse sans lésion coronaire obstructive (13, 90).

Ainsi, un patient spastique se présentant pour des douleurs thoraciques sans lésion coronaire significative dont la vasoréactivité n'est pas évaluée, verrait son pronostic péjoré par l'absence de diagnostic et donc de traitement approprié.

Les tests de provocation du spasme coronaire sont trop rarement réalisés en France malgré leur faisabilité, leur sécurité et l'apport diagnostique majeur qu'ils fournissent. La crainte des complications est la raison principale de la sous-utilisation de ces tests diagnostiques. Au cours de notre étude nous n'avons rencontré très peu de complications, dont aucune n'a été létale et dont la plupart peuvent être liées à l'acte de coronarographie lui-même. La littérature scientifique rapporte également des faibles taux de complications lors des tests (13,85-88).

La douleur thoracique est un symptôme extrêmement fréquent, à l'origine de nombreuses consultations dans les services d'accueil des urgences et de nombreuses hospitalisations. Les examens extra cardiologiques et la coronarographie conventionnelle ne permettent pas toujours d'établir un diagnostic. Si comme nous l'avons évoqué, un test de provocation anormal permet la mise en place de traitements efficaces pour limiter la récurrence du spasme et la survenue de complications graves, un test normal présente également une utilité majeure. La mise en évidence de l'absence de spasme permet de limiter les traitements inutiles et d'éviter les examens et les hospitalisations répétés sources de surcoûts importants.

L'élimination d'une étiologie coronaire a souvent permis une réorientation vers d'autres spécialistes avec la réalisation d'un diagnostic extra cardiaque (digestif, osseux, ...) et

la mise en place de traitements adéquats, expliquant la faible proportion de patients présentant toujours des douleurs thoraciques à distance du test de provocation. Notre étude montre qu'après élimination des diagnostics d'angor spastique et de lésions coronaires obstructives, le pronostic des patients est très favorable et emmaillé de peu de MACCE, de nouvelle coronarographie ou de réhospitalisations pour douleurs thoraciques.

Le test de provocation à la méthylergométrine est un examen de réalisation aisée, présentant peu de complications et dont le résultat est capital pour la prise en charge des patients présentant des symptômes compatibles avec une ischémie myocardique ; qu'il soit anormal et implique la mise en place d'une thérapeutique anti spastique, ou normal, permettant d'évoquer un diagnostic extra cardiaque, d'alléger la thérapeutique, de limiter l'anxiété des patients, de diminuer les dépenses relatives aux réhospitalisations pour douleurs thoraciques et à la multiplication des examens complémentaires cardiologiques.

De façon surprenante nous retrouvons à l'inverse des évènements coronaires, plus d'AVC ischémiques dans le groupe des patients avec vasoréactivité normale. Compte tenu du caractère ubiquiste du spasme artériel, il semble peu probable que les patients spastiques soient en quelque sorte protégés contre les évènements cérébraux ischémiques. Une explication possible demeure dans la forte proportion de patients VSR+ qui étaient traités par anticalciques, dont l'action anti hypertensive a pu impacter sur le risque cérébral. Par ailleurs, la durée de suivi moyenne des patients VSR- (80,3 mois) était supérieure à celle des patients VSR + (46,5 mois); plus d'évènements ont donc pu se produire au cours de ce suivi prolongé.

Limites :

Les limites de cette étude tiennent principalement à son caractère rétrospectif. Le suivi a été en grande partie effectué par des questionnaires écrits ou téléphoniques auprès des patients. Il existe donc un biais déclaratif. Cependant, en cas d'évènement déclarés par un patient (hospitalisation, coronarographie...), les comptes rendus d'hospitalisation ont été systématiquement récupérés et analysés afin de confirmer les propos de ce dernier. Le taux de suivi de la population VSR-, bien qu'excellent (76,7%), était moins important que celui de la population VSR+. Ceci s'explique par le fait que les patients VSR- sont majoritairement sortis du circuit de prise en charge cardiologique. La dernière limite de cette étude tient à son caractère monocentrique.

10-CONCLUSION

Le spasme coronaire est une pathologie dont les complications cardiovasculaires peuvent être sévères. Les tests de provocation sont des outils diagnostiques fiables et sûrs. Les patients dont le test de provocation est normal représentent une population à très faible risque cardiovasculaire. Les tests de provocation permettent de définir une stratégie thérapeutique chez les patients avec une vasoréactivité anormale dont le pronostic est significativement moins bon que celui des patients dont le test est normal.

Ces données suggèrent le recours à une utilisation plus systématique des tests de provocation chez les patients présentant des douleurs thoraciques compatibles avec une ischémie myocardique, afin d'isoler ceux à très faible risque cardiovasculaire et d'améliorer le pronostic des autres par la mise en place d'un traitement antispastique.

11- ANNEXES

Figure 6 : Flow chart de l'étude

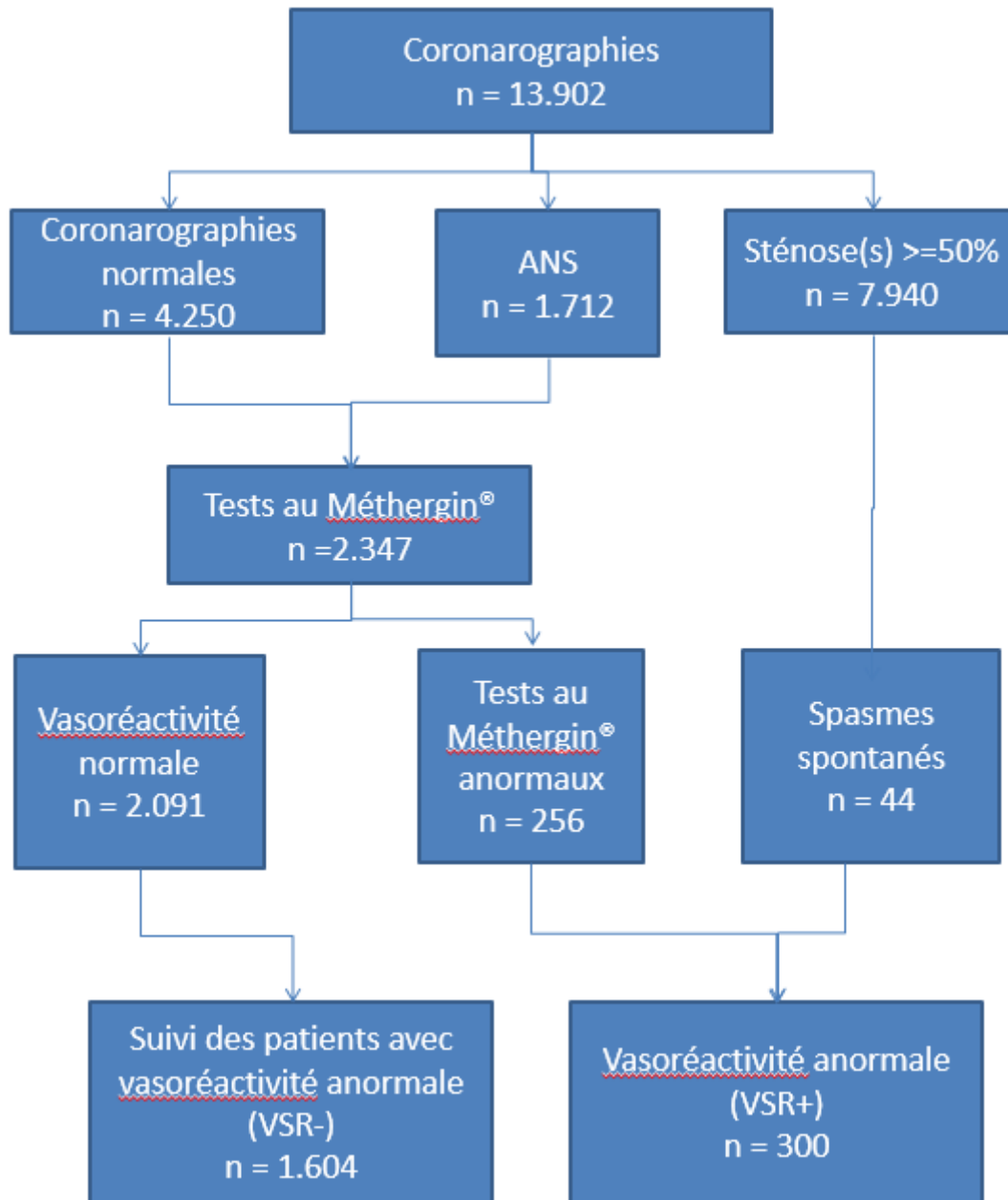
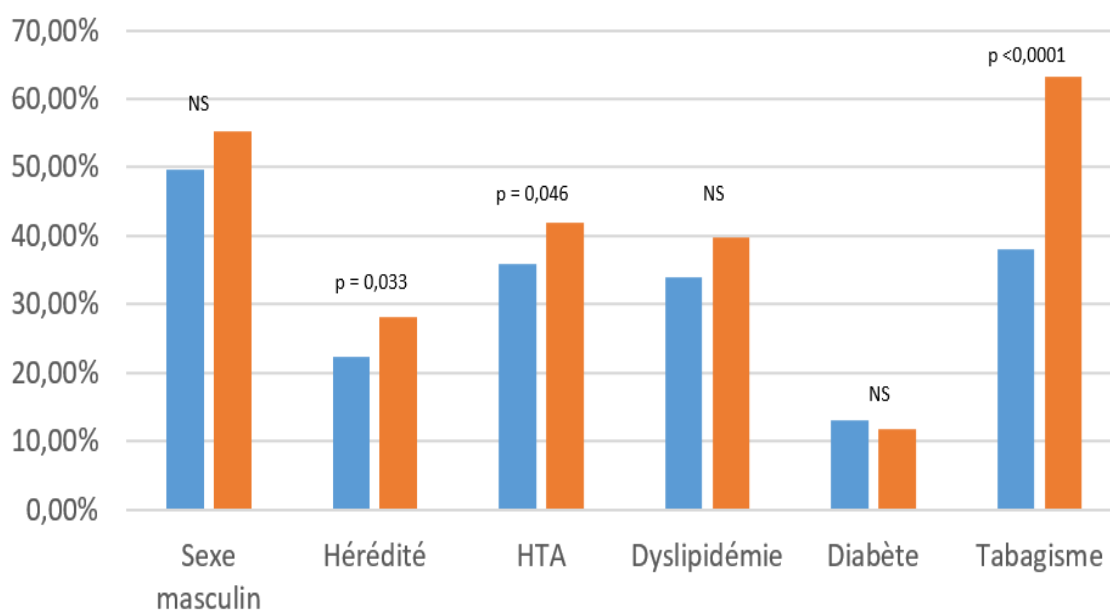


Tableau 1 : Caractéristiques cliniques initiales des patients

	VSR- (n=2091)	VSR+ (n=300)	valeur de p
Age, années (IC 95)	55,4 [53,4;57,4]	55,5 [55,1;56,9]	0,970
Sexe masculin, n (%)	1040 (49,7%)	166 (55,3%)	0,080
Hérédité, n (%)	466 (22,3%)	84 (28,0%)	0,034
HTA, n (%)	750 (35,9%)	126 (42,0%)	0,046
Dyslipidémie, n (%)	711 (34%)	119 (39,7%)	0,063
Diabète, n (%)	271 (13%)	35 (11,7%)	0,593
Tabagisme, n (%)	793 (38%)	162 (63,3%)	<0,0001

VSR- : vasoréactivité normale ; VSR+ : vasoréactivité anormale ; HTA : Hypertension artérielle.

Figure 7 : Caractéristiques cliniques initiales des patients



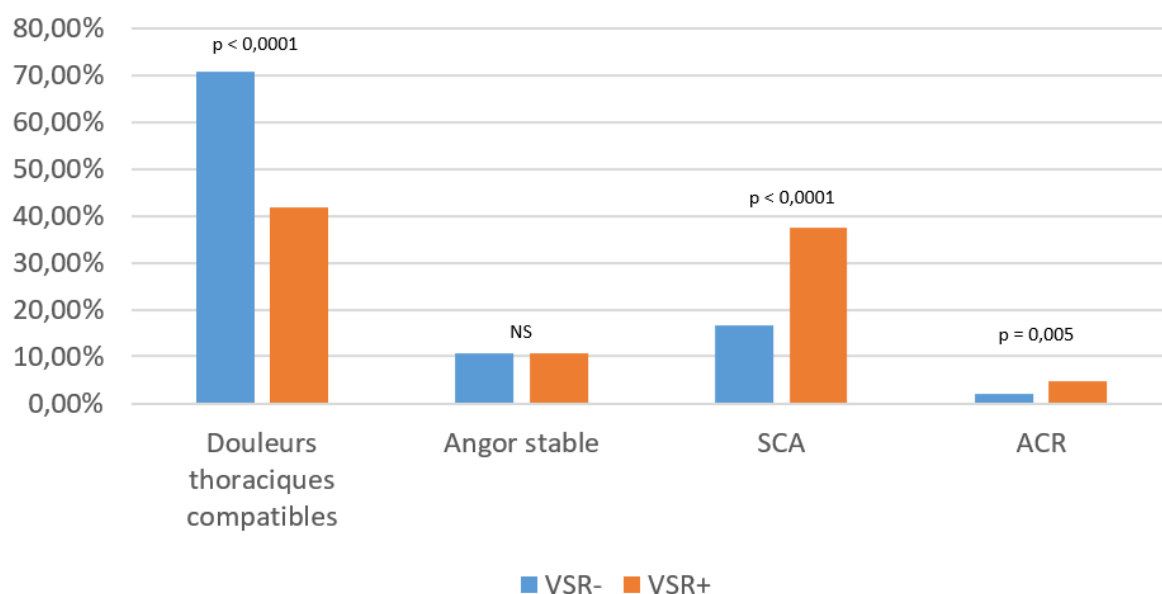
NS : non significatif ; VSR- : vasoréactivité normale ; VSR+ : vasoréactivité anormale; HTA : Hypertension artérielle.

Tableau 2 : Indications des tests de provocation du spasme coronaire

	VSR-(n=2091)	VSR+ (n=300)	Valeur de p
Douleurs thoraciques compatibles, n (%)	1479 (70,7%)	125 (41,8%)	<0,0001
Angor stable, n (%)	223 (10,7%)	32 (10,7%)	1,000
SCA, n (%)	345 (16,5%)	112 (37,4%)	<0,0001
ACR, n (%)	40 (1,9%)	14 (4,7%)	0,005

TP : test de provocation du spasme coronaire ; VSR- : vasoréactivité normale ; VSR+ : vasoréactivité anormale ; SCA : syndrome coronarien aigu ; ACR : arrêt cardio-respiratoire.

Figure 8 : Indications des tests de provocation du spasme coronaire



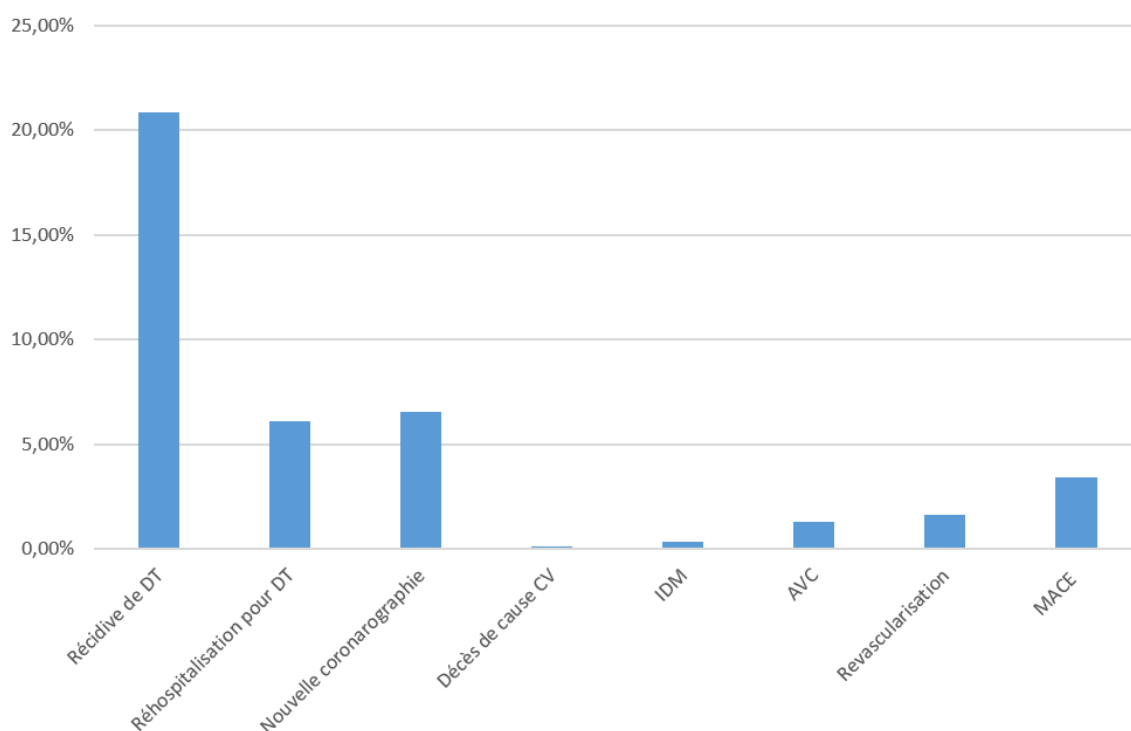
NS : non significatif, TP : test de provocation du spasme coronaire ; VSR- : vasoréactivité normale ; VSR+ : vasoréactivité anormale; SCA : syndrome coronarien aigu ; ACR : arrêt cardio-respiratoire.

Tableau 3 : Devenir des patients VSR-.

Récidive de douleur thoracique, n (%)	334 (20,82 %)
Réhospitalisation pour douleur thoracique, n (%)	98 (6,11%)
Nouvelle coronarographie, n (%)	105 (6,54%)
MACCE, n (%) :	55 (3,42%)
- Décès de cause CV, n (%)	2 (0,12%)
- IDM , n (%)	6 (0,37 %)
- AVC, n (%)	21 (1,31%)
- Revascularisation, n (%)	26 (1,62%)

VSR- : vasoréactivité normale; MACCE : évènements cardiovasculaires majeurs et AVC ischémiques, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ischémique.

Figure 9 : Devenir des patients VSR-.



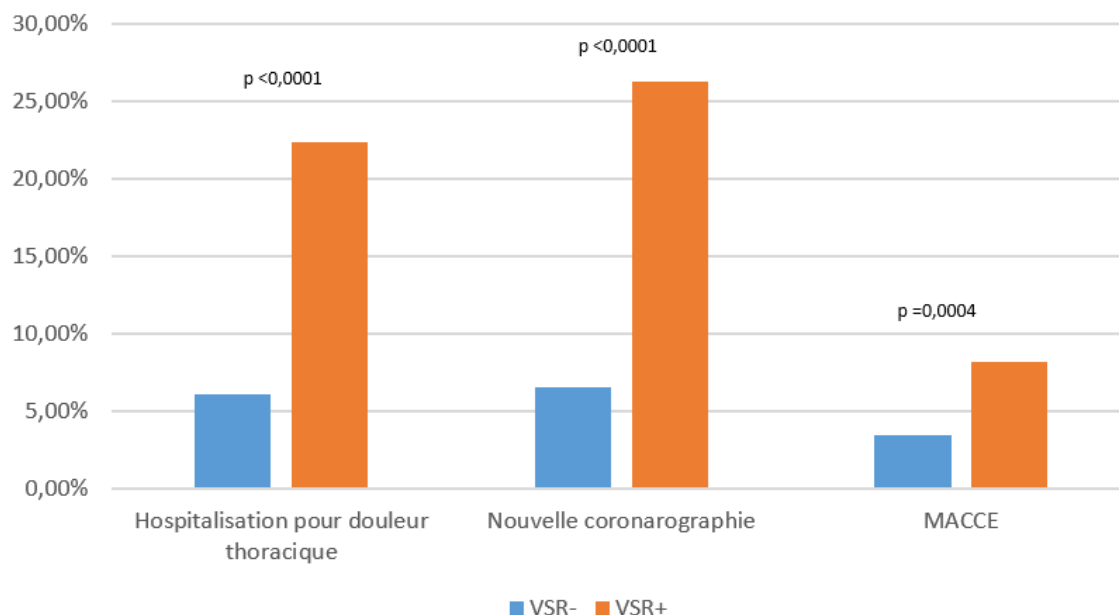
VSR- : vasoréactivité normale. DT : douleur thoracique ; MACCE : évènements cardiovasculaires majeurs et AVC ischémiques, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ischémique.

Tableau 4 : Suivi des patients

	VSR- (n=1604)	VSR+ (n=282)	Valeur de p
Durée moyenne de suivi, mois	80,3 (+/-35,44)	46.5 (+/-31,8)	
Récidive de douleur thoracique, n (%)	334 (20,82 %)	nc	
Réhospitalisation pour douleur thoracique, n (%)	98 (6,11%)	63 (22,34%)	<0,0001
Nouvelle coronarographie, n (%)	105 (6,54%)	74 (26,24%)	<0,0001
MACCE, n (%) :	55 (3,42%)	23 (8,16%)	0,0004
- Décès de cause CV, n (%)	2 (0,12%)	0	NS
- IDM, n (%)	6 (0,37 %)	10 (3,55%)	<0,0001
- AVC, n (%)	21 (1,31%)	0	0,0062
- Revascularisation, n (%)	26 (1,6%)	13 (4,61%)	0,0025

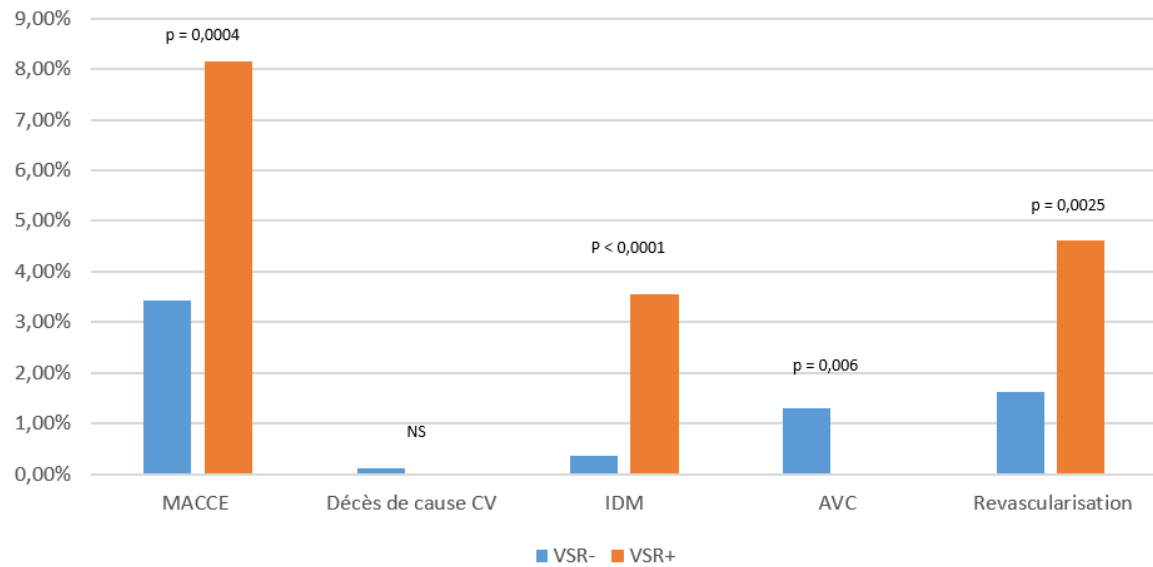
TP : test de provocation du spasme coronaire ; VSR- : vasoréactivité normale ; VSR+ : vasoréactivité anormale ; MACCE : évènements cardiovasculaires majeurs et AVC ischémiques, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ischémique.

Figure 10 : Suivi des patients : Hospitalisations, coronarographies et MACCE.



VSR- : vasoréactivité normale ; VSR+ : vasoréactivité anormale ; MACCE : évènements cardiovasculaires majeurs et AVC ischémiques, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ischémique.

Figure 11 : Suivi des patients : MACCE.



VSR- : vasoréactivité normale ; VSR+ : vasoréactivité anormale ; MACCE : évènements cardiovasculaires majeurs et AVC ischémiques, CV : cardiovasculaire, IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ischémique.

12-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Nakamura M, Takeshita A, Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation*. 1987 Jun 1;75(6):1110–6.
2. Meune C, Joly L-M, Chiche J-D, Charpentier J, Leenhardt A, Rozenberg A, et al. Diagnosis and management of out-of-hospital cardiac arrest secondary to coronary artery spasm. *Resuscitation*. 2003 Aug;58(2):145–52.
3. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*. 1959 Sep;27:375–88.
4. Oliva PB, Potts DE, Pluss RG. Coronary Arterial Spasm in Prinzmetal Angina. *N Engl J Med*. 1973 Apr 12;288(15):745–51.
5. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and caucasian patients. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1442–52.
6. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2010 Aug;74(8):1745–62.
7. Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation*. 1993 Jan;87(1):76–9.
8. Takaoka K, Yoshimura M, Ogawa H, Kugiyama K, Nakayama M, Shimasaki Y, et al. Comparison of the risk factors for coronary artery spasm with those for organic stenosis in a Japanese population: role of cigarette smoking. *Int J Cardiol*. 2000 Jan 15;72(2):121–6.
9. Morita S, Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, Morikawa Y, Saito Y, et al. Differences and interactions between risk factors for coronary spasm and atherosclerosis--smoking, aging, inflammation, and blood pressure. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2014;53(23):2663–70.
10. Caralis DG, Deligonul U, Kern MJ, Cohen JD. Smoking is a risk factor for coronary spasm in young women. *Circulation*. 1992 Mar;85(3):905–9.
11. Nakamura Y, Shinozaki N, Hirasawa M, Kato R, Shiraishi K, Kida H, et al. Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina. *Jpn Circ J*. 2000 Apr;64(4):239–42.
12. Rosamond W. Are migraine and coronary heart disease associated? An epidemiologic review. *Headache*. 2004 May;44 Suppl 1:S5–12.
13. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982 Jun;65(7):1299–306.

14. Hung M-J, Hu P, Hung M-Y. Coronary artery spasm: review and update. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1161–71.
15. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Uraoka T. Did the widespread use of long-acting calcium antagonists decrease the occurrence of variant angina? *Chest.* 2003 Dec;124(6):2074–8.
16. Hamilton KK, Pepine CJ. A renaissance of provocative testing for coronary spasm?*. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jun;35(7):1857–9.
17. Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol.* 2004 Apr 15;93(8):969–73.
18. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary Artery Spasm as a Frequent Cause of Acute Coronary Syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Aug 12;52(7):523–7.
19. A.T. Dinh-Xuan , physiologie et biologie du monoxyde d'azote (NO), cours de Master 1 .
20. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980 Nov 27;288(5789):373–6.
21. Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res.* 1983 Nov;53(5):557–73.
22. Furchgott RF, Jothianandan D. Endothelium-dependent and -independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light. *Blood Vessels.* 1991;28(1-3):52–61.
23. Palmer RM, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988 Jun 30;153(3):1251–6.
24. Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: pharmacology and relationship to the actions of organic nitrate esters. *Pharm Res.* 1989 Aug;6(8):651–9.
25. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):829–37.
26. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, Shimasaki Y, Sumida H, Sugiyama S, et al. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Hum Genet.* 1998 Jul;103(1):65–9.
27. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, et al. T-786→C Mutation in the 5'-Flanking Region of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated With Coronary Spasm. *Circulation.* 1999 Jun 8;99(22):2864–70.
28. Boulanger C, Lüscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest.* 1990 Feb 1;85(2):587–90.
29. Takemoto M, Egashira K, Usui M, Numaguchi K, Tomita H, Tsutsui H, et al. Important role of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the pathogenesis of coronary vascular and myocardial structural changes induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *J Clin Invest.* 1997 Jan 15;99(2):278–87.

30. Kawano H, Ogawa H. Endothelial function and coronary spastic angina. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2005 Feb;44(2):91–9.
31. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991 Jun;43(2):109–42.
32. Matsuyama K, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Ogawa H, Morikami Y, et al. Effects of H1-receptor stimulation on coronary arterial diameter and coronary hemodynamics in humans. *Circulation.* 1990 Jan;81(1):65–71.
33. Kugiyama K, Murohara T, Yasue H, Kimura T, Sakaino N, Ohgushi M, et al. Increased constrictor response to acetylcholine of the isolated coronary arteries from patients with variant angina. *Int J Cardiol.* 1995 Dec;52(3):223–33.
34. Yasue H, Kugiyama K. Coronary spasm: clinical features and pathogenesis. *Intern Med Tokyo Jpn.* 1997 Nov;36(11):760–5.
35. Britten MB, Zeiher AM, Schächinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med.* 1999 Apr;245(4):315–27.
36. Miyamoto S, Kawano H, Sakamoto T, Soejima H, Kajiwarra I, Hokamaki J, et al. Increased plasma levels of thioredoxin in patients with coronary spastic angina. *Antioxid Redox Signal.* 2004 Feb;6(1):75–80.
37. Ito T, Yasue H, Yoshimura M, Nakamura S, Nakayama M, Shimasaki Y, et al. Paraoxonase gene Gln192Arg (Q192R) polymorphism is associated with coronary artery spasm. *Hum Genet.* 2002 Jan;110(1):89–94.
38. Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, Yasue H. Cigarette smoke extract contracts isolated porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation of EDRF. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 1994 Mar 1;266(3):H874–80.
39. Kugiyama K, Motoyama T, Hirashima O, Ohgushi M, Soejima H, Misumi K, et al. Vitamin C attenuates abnormal vasomotor reactivity in spasm coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jul;32(1):103–9.
40. Miwa K, Miyagi Y, Igawa A, Nakagawa K, Inoue H. Vitamin E deficiency in variant angina. *Circulation.* 1996 Jul 1;94(1):14–8.
41. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial Function and Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Circ J.* 2009;73(3):411–8.
42. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Tsunoda R, et al. Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Nov 15;32(6):1672–9.
43. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation.* 1986 Nov;74(5):955–63.
44. Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S. Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation.* 1974 Sep;50(3):534–9.
45. Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. *Jpn Circ J.* 2000 Jan;64(1):1–12.

46. Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Araujo L, Chierchia S, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation*. 1986 Dec;74(6):1255–65.
47. Miyao Y, Kugiyama K, Kawano H, Motoyama T, Ogawa H, Yoshimura M, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Aug;36(2):432–7.
48. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature*. 1994 Nov 17;372(6503):231–6.
49. Kawano H, Node K. The role of vascular failure in coronary artery spasm. *J Cardiol*. 2011 Jan;57(1):2–7.
50. Kusama Y, Kodani E, Nakagomi A, Otsuka T, Atarashi H, Kishida H, et al. Variant Angina and Coronary Artery Spasm: The Clinical Spectrum, Pathophysiology, and Management. *J Nippon Med Sch*. 2011;78(1):4–12.
51. Bulter WE, Peterson JW, Zervas NT, Morgan KG. Intracellular calcium, myosin light chain phosphorylation, and contractile force in experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 1996 Apr;38(4):781–7; discussion 787–8.
52. Kimura K, Ito M, Amano M, Chihara K, Fukata Y, Nakafuku M, et al. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science*. 1996 Jul 12;273(5272):245–8.
53. Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Sep;25(9):1767–75.
54. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation*. 2002 Apr 2;105(13):1545–7.
55. Teragawa H, Kato M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Chest*. 2000 Dec;118(6):1690–5.
56. Miyagi H, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Goto K, Oshima S. Effect of magnesium on anginal attack induced by hyperventilation in patients with variant angina. *Circulation*. 1989 Mar;79(3):597–602.
57. Goto K, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Kugiyama K, Miyagi H, et al. Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1990 Mar 15;65(11):709–12.
58. Hung M-J, Cherng W-J, Cheng C-W, Li L-F. Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006 May 15;97(10):1429–34.
59. Hung M-J, Cherng W-J, Yang N-I, Cheng C-W, Li L-F. Relation of High-Sensitivity C-Reactive Protein Level With Coronary Vasospastic Angina Pectoris in Patients Without Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2005 Dec 1;96(11):1484–90.
60. Itoh T, Mizuno Y, Harada E, Yoshimura M, Ogawa H, Yasue H. Coronary spasm is associated with chronic low-grade inflammation. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2007 Jul;71(7):1074–8.

61. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, Kunihiro I, Kawano Y, Fukata Y, et al. Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1beta. *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):1319–23.
62. Bathina JD, Yusuf SW. 5-Fluorouracil-induced coronary vasospasm. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2010 Apr;11(4):281–4.
63. Wasson S, Jayam VKS. Coronary vasospasm and myocardial infarction induced by oral sumatriptan. *Clin Neuropharmacol*. 2004 Aug;27(4):198–200.
64. Billman GE. Cocaine: a review of its toxic actions on cardiac function. *Crit Rev Toxicol*. 1995;25(2):113–32.
65. Menyar AA El. Drug-induced myocardial infarction secondary to coronary artery spasm in teenagers and young adults. *J Postgrad Med*. 2006 Mar;52(1):51–6.
66. Ruch A, Duhring JL. Postpartum myocardial infarction in a patient receiving bromocriptine. *Obstet Gynecol*. 1989 Sep;74(3 Pt 2):448–51.
67. Shaver KJ, Adams C, Weiss SJ. Acute myocardial infarction after administration of low-dose intravenous epinephrine for anaphylaxis. *CJEM*. 2006 Jul;8(4):289–94.
68. Yoshida K, Utsunomiya T, Morooka T, Yazawa M, Kido K, Ogawa T, et al. Mental stress test is an effective inducer of vasospastic angina pectoris: comparison with cold pressor, hyperventilation and master two-step exercise test. *Int J Cardiol*. 1999 Jul 31;70(2):155–63.
69. Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y. Coronary artery spasm—Clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol*. 2008 Feb 1;51(1):2–17.
70. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J*. 1996 Jul;17(7):1015–21.
71. Kishida H, Tada Y, Fukuma N, Saitoh T, Kusama Y, Sano J. Significant characteristics of variant angina patients with associated syncope. *Jpn Heart J*. 1996 May;37(3):317–26.
72. Shimizu M, Kato Y, Matsukawa R, Masai H, Shima T, Miwa Y, et al. Recurrent severe mitral regurgitation due to left ventricular apical wall motion abnormality caused by coronary vasospastic angina: a case report. *J Cardiol*. 2006 Jan;47(1):31–7.
73. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of Coronary Artery Spasm. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1774–82.
74. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y, et al. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jan;27(1):38–44.
75. Romagnoli E, Lanza GA. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries: role of coronary artery spasm and arrhythmic complications. *Int J Cardiol*. 2007 Apr 12;117(1):3–5.
76. Ito A, Fukumoto Y, Shimokawa H. Changing characteristics of patients with vasospastic angina in the era of new calcium channel blockers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004 Oct;44(4):480–5.

77. Kishida H, Tada Y, Tetsuo H, Yamazaki Y, Saito T, Fukuma N, et al. A new strategy for the reduction of acute myocardial infarction in variant angina. *Am Heart J*. 1991 Dec;122(6):1554–61.
78. Figueras J, Domingo E, Ferreira I, Lidón RM, Garcia-Dorado D. Persistent angina pectoris, cardiac mortality and myocardial infarction during a 12 year follow-up in 273 variant angina patients without significant fixed coronary stenosis. *Am J Cardiol*. 2012 Nov 1;110(9):1249–55.
79. Walling A, Waters DD, Miller DD, Roy D, Pelletier GB, Thérioux P. Long-term prognosis of patients with variant angina. *Circulation*. 1987 Nov;76(5):990–7.
80. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-Year Follow-Up of Patients With Coronary Artery Spasm as Cause of Acute Coronary Syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 11;57(2):147–52.
81. Fujii H, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Morikami Y, Miyagi H, et al. Hyperventilation-induced simultaneous multivessel coronary spasm in patients with variant angina: An echocardiographic and arteriographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Nov 1;12(5):1184–92.
82. Previtali M, Ardissino D, Barberis P, Panciroli C, Chimenti M, Salerno JA. Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina pectoris in men. *Am J Cardiol*. 1989 Jan 1;63(1):17–20.
83. Nakao K, Ohgushi M, Yoshimura M, Morooka K, Okumura K, Ogawa H, et al. Hyperventilation as a Specific Test for Diagnosis of Coronary Artery Spasm. *Am J Cardiol*. 1997 Sep 1;80(5):545–9.
84. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(11):1341–81.
85. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation*. 2014 Apr 29;129(17):1723–30.
86. Harding MB, Leithe ME, Mark DB, Nelson CL, Harrison JK, Hermiller JB, et al. Ergonovine maleate testing during cardiac catheterization: a 10-year perspective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jul;20(1):107–11.
87. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, et al. Clinical impact of selective spasm provocation tests: comparisons between acetylcholine and ergonovine in 1508 examinations. *Coron Artery Dis*. 2004 Dec;15(8):491–7.
88. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, et al. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(4):258–67.
89. cardio-paramed.com. Spasme provoqué après injection de Méthylergométrine.
90. Martínez-Sellés M, Datino T, Pello AM, Avilés FF. Predictors of coronary spasm in patients with chest pain and no significant coronary stenosis. *Int J Cardiol*. 2010 Sep 3;143(3):428–30.

RESUME

Introduction

Le spasme coronaire est une pathologie dont la prévalence est difficile à déterminer. Il est lié à une vasoréactivité coronaire anormale qui peut être associée à des complications graves pouvant être prévenues par l'instauration d'un traitement médicamenteux spécifique. Le diagnostic de vasoréactivité coronaire anormale repose le plus souvent sur la réalisation de tests de provocation.

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer le pronostic des patients ayant présenté un test de provocation normal et de le comparer à celui des patients ayant une vasoréactivité coronaire anormale.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude mono centrique, rétrospective, sur 10 années, au sein du service de cardiologie de l'hôpital Cochin. Durant cette période, tous les patients ayant présenté des symptômes compatibles avec le diagnostic d'ischémie myocardique et ayant bénéficié d'un test de provocation du spasme coronaire ont été inclus. Pour leur suivi, les patients étaient contactés par courrier, par téléphone ou par l'intermédiaire de leur médecin traitant. Les événements cardiovasculaires suivants étaient recherchés : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, revascularisation myocardique, douleur thoracique, hospitalisation pour douleur thoracique ou nouvelle coronarographie.

Résultats

Entre décembre 2002 et juillet 2012, un total de 13.902 patients a bénéficié d'une coronarographie. Parmi ces patients, 2.091 (15,0%) ont eu un test de provocation normal et 300 patients (14,3%) avaient une vasoréactivité coronaire anormale, spontanément ou révélée par le test de provocation. Nous avons réalisé le suivi des patients dont le test de provocation était normal (n=1.604; 76,7%) sur une durée moyenne de 80,3 mois.

Les patients avec test de provocation normal avaient moins de facteurs de risque cardiovasculaire que les patients avec vasoréactivité anormale. Ils ont présenté de plus, un taux global d'événements cardiovasculaires majeurs plus faible (3,42% vs 8,16% ; p=0,0002) avec notamment moins d'infarctus du myocarde (0,37% vs 3,55%; p< 0,0001) et de revascularisations myocardiques (1,62% vs 4,61% ; p<0,0001) que les patients avec vasoréactivité anormale.

Par ailleurs, nous avons retrouvé plus d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (1,31% vs 0% p=0,0062) chez les patients non spastiques. Les taux de mortalité de causes cardiovasculaires étaient comparables entre les deux groupes de patients.

Conclusion

Les patients présentant des symptômes compatibles avec une ischémie myocardique de repos et dont le test de provocation du spasme coronaire est normal sont à faible risque cardiovasculaire et présentent des taux d'infarctus du myocarde et de revascularisation significativement inférieurs à ceux des patients dont la vasoréactivité coronaire est anormale.

MOTS-CLES : angor spastique, test de provocation, méthylergométrine.

